

Apr 1997

①

(19) 【発行国】 日本国特許庁 (J P)

(12) 【公報種別】 公開特許公報 (A)

(11) 【公開番号】 特開 2002-116145 (P2002-116145A)

(43) 【公開日】 平成 14 年 4 月 19 日 (2002. 4. 19)

(54) 【発明の名称】 溶液濃度計測方法および溶液濃度計測装置

(51) 【国際特許分類第 7 版】

G01N 21/49

21/27

// G01N 33/483

【F 1】

G01N 21/49 A

21/27 F

33/483 C

【審査請求】 未請求

【請求項の数】 13

【出願形態】 OL

【全頁数】 15

(21) 【出願番号】 特願 2000-308144 (P2000-308144)

(22) 【出願日】 平成 12 年 10 月 6 日 (2000. 10. 6)

(71) 【出願人】

【識別番号】 000005821

【氏名又は名称】 松下電器産業株式会社

【住所又は居所】 大阪府門真市大字門真 1006 番地

(72) 【発明者】

【氏名】 河村 達朗

【住所又は居所】 大阪府門真市大字門真 1006 番地 松下電器産業株式会社内

(74) 【代理人】

【識別番号】 100072431

【弁護士】

【氏名又は名称】 石井 和郎

【デーマコード (参考)】

2G045

2G059

【F ターム (参考)】

2G045 AA13 AA16 CA25 CB03 FA11 GC10 GC11

2G059 AA01 BB12 CC16 EE01 EE02 FF04 GG01 HH01 HH02 KIK01 KK03 MM05

MM12

(67) 【要約】

【課題】 計測値の精度を判定することと、この精度の判定結果に基づき計測の有効性を判定することで、計測の信頼性を向上させる。

【解決手段】 被検溶液中の特定成分の濃度を計測する際に、試験溶液の光学特性を計測し、濃度計測の精度を確保する。

【特許請求の範囲】

【請求項 1】 被検溶液と試験溶液の混合液の光学特性を計測することによって、前記被検溶液中の特定成分の濃度を計測する溶液濃度計測方法であって、前記試験溶液の光学特性を計測して得られる計測値に基づいて前記試験溶液の特性を検査し、前記特定成分の濃度計測値の精度を判定することを特徴とする溶液濃度計測方法。

【請求項 2】 (1) 特定の保存環境下の各保存時点において前記試験溶液の光学特性の経時変化特性を求める工程、(2) 前記保存時点における試験溶液を用いた混合液の光学特性を計測して、前記混合液の光学特性の経時変化特性を求める工程、(3) 前記試験溶液および混合液の光学特性の経時変化特性に基づいて、前記試験溶液の光学特性の変化に対する前記混合液の光学特性の変化を表わす特性曲線を作成する工程、および (4) 前記試験溶液の光学特性を計測して得られる計測値および前記特性曲線に基づいて、前記試験溶液の特性を検査し、前記特定成分の濃度計測値の精度を判定する工程を含むことを特徴とする請求項 1 記載の溶液濃度計測方法。

【請求項 3】 計測する前記被検溶液の光学特性が、吸光度または濁度であることを特徴とする請求項 1 または 2 記載の溶液濃度計測方法。

【請求項 4】 計測する前記試験溶液の光学特性が、吸光度または濁度であることを特徴とする請求項 1 ～ 3 のいずれかに記載の溶液濃度計測方法。

【請求項 5】 計測する前記混合液および試験溶液の光学特性が同じであり、同一波長の光を用いて光学特性を計測することを特徴とする請求項 1 ～ 4 のいずれかに記載の溶液濃度計測方法。

【請求項 6】 計測する前記混合液および試験溶液の光学特性が同じであり、同一の光学特性計測装置を用いて計測することを特徴とする請求項 1 ～ 5 のいずれかに記載の溶液濃度計測方法。

【請求項 7】 前記試験溶液の濃度が高いまたは低い場合に、前記特定成分の濃度の計測値の精度が低く、前記試験溶液の濃度が低いまたは高い場合に、前記特定成分の濃度計測値の精度が高いと判定することを特徴とする請求項 1 ～ 6 のいずれかに記載の溶液濃度計測方法。

【請求項 8】 前記試験溶液の濃度が所定値以下または以上である場合に、前記特定成分の濃度計測値の精度が高く有効であると判定することを特徴とする請求項 1 ～ 7 のいずれかに記載の溶液濃度計測方法。

【備考項9】製造直後に最初に溶液濃度計測方法に用いられる前記試験溶液の吸光度およびノーマル値を初期値とし、2回目以降の溶液濃度計測方法に用いられる前記試験溶液の吸光度およびノーマル値と前記初期値とを比較し、前記特定成分の濃度計測値の精度を判定すること。精度とする請求項1～8のいずれか1に記載の溶液濃度計測方法。

【請求項10】 前記吸光度および／もしくはは温度と前記初期値との差ならびに／または比が、あらかじめ設定された所定値以下である場合に、前記特定成分の濃度計測値が有効であるとして、前記濃度計測値を記録する請求項1～9のいずれかに記載の濃度計測方法。

【請求項1】 被検溶液に光を照射する光源と、前記光が前記被検溶液を透過するよう
に前記被検溶液を保持するサンプルセルと、前記被検溶液を透過した光を検出する光セン
サ一１および／または前記光が前記被検溶液中を伝播する際に発生した散乱光を検出する
サ一２と、前記サンプルセルへ前記被検溶液および試薬溶液を導入
するように配置された光センサー２と、前記輸液系を制御し前記光センサー１および／ま
たは光センサー２の出入り信号を解析するコンピューターとを備え、前記光センサー１の出力信
号を前記被検溶液の濃度として用い、および／または前記光センサー２の出力信号を前記被
検溶液の濃度として用い、請求項１～１０のいずれか
に記載の溶液濃度計測方法で、前記被検溶液の特定成分の濃度を計測することを特徴とす
る溶液濃度計測装置。

【請求項12】 前記特定成分の濃度が低い溶媒溶液の濃度を決定する場合には、前記光センサ2の出力信号を濃度に対応した計測値として用い、前記特定成分の濃度が高い溶媒溶液の濃度を決定する場合には、前記光センサ1の出力信号を濃度に対応した計測値として用い、前記溶媒溶液の特定成分の濃度を算出することで、計測できる濃度範囲を拡大することを特徴とする請求項1記載の溶媒濃度計測装置。

【請求項13】 前記光センサー2の出力信号を前記蒸気溶液の温度に対応した計測値として用いることで、前記蒸気溶液の特性値精度を向上させることを特徴とする請求項12に記載の濃度検出装置。

【発明の詳細な説明】

{0001}

【発明の属する技術分野】本発明は、被検溶液中に溶解している溶質、例えばタンパク質などの旋光性物質の濃度を計測するための溶液濃度計測方法および溶液濃度計測装置に関する。より具体的には、本発明は、被検溶液に試薬を混合することによって、被検溶液に含まれる特定成分に起因する光学特性を変化させ、この特定成分の濃度を計測する方法および装置に関する。

[0002]

〔従来の技術〕従来の技術として、例えば、金属イオン、色素または有機染料を含有する溶液を被照射体表面に塗布し、被照射体表面に照射した光の吸収特性の変化を分光分析装置を用いて測定することによって、被照射体の劣化状態を評価する方法が知られている。

光器などで計測する呈色法がある。また、スルホサリチル酸などを含む酸性試薬溶液を被検溶液に混合し、被検溶液中のタンパク質を凝集させることで、前記被検溶液を凝固化し、強度を計測する方法がある。

【0003】さらに、抗原を含む被検溶液に、この抗原に対する抗体を含む試薬溶液を添加し、抗原抗体複合物を生成させて凝集化し、被検溶液を透過した透過光の強度の減少や被検溶液中を伝搬する際に発生した散乱光強度の増加を検出することで、抗原濃度を決定する方法がある。この場合、例えば被検溶液が尿の場合の抗原としては、ヘモグロビン、アルブミンおよび抗体形成抗ホルモンなどがあげられ、被検溶液が血液の場合の抗原としては、ヘモグロビン、糖化タンパク質およびC-反応性タンパク質（CRP）などがあげられる。

【0004】一方、従来の溶液濃度計測装置としては、分光器および液体クロマトグラフィなどを用いたものがある。また、尿検査装置としては、試薬を含浸した試験紙などがある。この試験紙に尿を懸し、呈色反応を分光器などによって観測し、尿の成分を検査することができる。ここで使用される試験紙は、グルコースまたはタンパク質などの個々の検査項目に応じてそれぞれ用意される。ところが、上述の方法および装置のいずれにおいても、使用される試薬の特性変化を検査して、溶液濃度計測の精度を相対に判定する対策は、特に講じられてはいなかった。なぜなら、病院などの専門施設のように、試薬容器の使用期限および保存環境などに関する管理体制が確立している場所では、試薬溶液の特性変化を考慮する必要性が低かったからである。

【0005】さらに、これらの施設において専門技術者を担当者は、特定成分の濃度が既知の標準サンプル（コントロール尿およびコントロール血清など）を用い、必要に応じて計測機器（分光器など）を含めた計測システム全体の校正や機器検査を実施している。したがって、認識されていない素人でも実施できるような試薬の特性変化に対する対策技術は、特に必要とはされず、充分な開発もなされていた。

[0006]

【説明が解決しようとする課題】しかし、家庭などにおいて溶液濃度計測検査を実施する場合には、以下のような問題がある。即ち、家庭では、温度、湿度および日照などの保存条件のばらつきが大きい。一定期間内の保存でも、試験の特性変化のばらつきが大きくなる。特に、試験を含む容器を密封した後は、この特性変化のばらつきが大きくなる。また、特に一般家庭における人々は、尿検査などに応用される溶液濃度計測方法について熟知しておらず、また御座されているわけではないことから、試験の特性変化に対する対策技術の操作は、できる限り簡便で、かつ自動化されたものであることが望ましい。さらに、上述のような溶液濃度計測装置を尿検査装置として一般家庭に普及させるためには、装置の小型化および低コスト化が必要である。

【0007】そこで、本発明は、上記の問題を考慮し、試薬の特性変化を検出して計測の精度を判定することによって計測の信頼性を向上させた溶液濃度計測方法、およびかかる

方法に用いることのできる小型で維持管理が容易な溶液濃度計測装置を提供することを目的とする。換言すると、本発明は、保存環境によって時間と共に試薬溶液の特性が変化する場合に、この特性変化を検査して、この試薬溶液を用いた計測の精度を判定することを目的とする。具体的には、本発明は、この特性の変化（吸および/または比）があらかじめ設定された範囲から外れた場合に、この試薬溶液を用いた計測が有効であると判定する方法を提供することを目的とする。

[0008]

【課題を解決するための手段】本発明は、被検溶液と試薬溶液の混合液の光学特性を計測することによって、前記被検溶液中の特定成分の濃度を計測する溶液濃度計測方法であって、前記試薬溶液の光学特性を計測して得られる計測値に基づいて前記試薬溶液の特性を検査し、前記特定成分の濃度計測値の精度を判定することを特徴とする溶液濃度計測方法に関する。

[0009]より具体的には、前記方法は、(1) 特定の保存環境下の各保存時点において前記試薬溶液の光学特性の経時変化特性を求める工程、(2) 前記保存時点における試薬溶液を用いた混合液の光学特性を計測して、前記混合液の光学特性の経時変化特性を求める工程、(3) 前記試薬溶液および混合液の光学特性の経時変化特性に基づいて、前記試薬溶液の光学特性の変化に対する前記混合液の光学特性の変化を表わす特性曲線を作成する工程、ならびに(4) 前記試薬溶液の光学特性を計測して得られる計測値および前記特性曲線に基づいて、前記試薬溶液の特性を検査して、前記特定成分の濃度計測値の精度を判定する工程を含むのが有効である。

[0010]計測する前記被検溶液の光学特性が、吸光度または濃度であるのが有効である。また、計測する前記試薬溶液の光学特性が、吸光度または濃度であるのが有効である。また、上記溶液濃度計測方法においては、計測する前記混合液および試薬溶液の光学特性が同じであり、同一波長の光を用いて光学特性を計測するのが有効である。また、計測する前記混合液および試薬溶液の光学特性が同じであり、同一の光学特性計測装置を用いて計測するものも有効である。

[0011]また、前記試薬溶液の濃度が高いまたは低い場合に、前記特定成分の濃度の計測値の精度が低く、前記試薬溶液の濃度が低いまたは高い場合に、前記特定成分の濃度計測値の精度が高いと判定するのが有効である。また、前記試薬溶液の濃度が所定値以下または以上である場合に、前記特定成分の濃度計測値の精度が高く有効であると判定するのが有効である。

[0012]さらに、製造直後に最初に溶液濃度計測方法に用いられる前記試薬溶液の吸光度および/または濃度を初期値とし、2回目以降の溶液濃度計測方法に用いられる前記試薬溶液の吸光度および/または濃度と前記初期値とを比較し、前記特定成分の濃度計測値の精度を判定するのが有効である。また、前記吸光度および/もしくは濃度と前記初期値との差ならびに/または比が、あらかじめ設定された所定値以下である場合に、前記特

定成分の濃度計測値が有効であると判定するものも有効である。

[0013]さらに、本発明は、被検溶液に光を照射する光源と、前記光が前記被検溶液を透過するように前記被検溶液を保持するサンプルセルと、前記被検溶液を透過した光を検知する光センサー1および/または前記光が前記被検溶液中を伝搬する際に発生した散乱光を検知するように配置された光センサー2と、前記サンプルセルへ前記被検溶液および試薬溶液を導入する輸液系と、前記輸液系を制御し前記光センサー1および/または光センサー2の出力信号を解析するコンピュータとを備え、前記光センサー1の出力信号を前記被検溶液の濃度もしくは吸光度に対応した計測値として用い、および/または前記光センサー2の出力信号を前記被検溶液の濃度に対応した計測値として用い、請求項1〜10のいずれかに記載の溶液濃度計測方法で、前記被検溶液の特定成分の濃度を計測することを特徴とする溶液濃度計測装置にも関する。

[0014]この場合、前記特定成分の濃度が低い被検溶液の濃度を決定する場合には、前記光センサー2の出力信号を濃度に対応した計測値として用い、前記特定成分の濃度が高い被検溶液の濃度を決定する場合には、前記光センサー1の出力信号を濃度に対応した計測値として用い、前記被検溶液の特定成分の濃度を算出することで、計測できる濃度範囲を拡大するのが有効である。また、前記光センサー2の出力信号を前記試薬溶液の濃度に対応した計測値として用いることで、前記試薬溶液の特性検査精度を向上させるのが有効である。

[0015]

【発明の実施の形態】上述のように、本発明は、被検溶液と試薬溶液との混合液の光学特性を計測することで、被検溶液中の特定成分の濃度を計測する溶液濃度計測方法であって、前記混合液の光学特性を計測する際に、前記試薬溶液の光学特性も計測して、この計測値より前記試薬溶液の特性を検査して、前記試薬溶液を用いた計測の精度を判定する溶液濃度計測方法である。この方法により、検査の信頼性や精度を向上させ、検査工程を大幅に簡略化することができる。即ち、本発明は、試薬溶液の光学特性が保存環境によって時間と共に変化する場合に、この経時変化特性を検査し、この試薬溶液を用いた計測の精度を判定することを目的とする。

[0016]本発明の方法は、種々の溶液濃度計測装置を用いて行うことができるが、まず、本発明に係る方法を実施することのできる溶液濃度計測装置の一例について説明する。図1は、本発明に係る方法を実施することのできる光学系および計測系を含む溶液濃度計測装置の部分断面概略側面図である。また、図2は、図1に示す溶液濃度計測装置の光学系の概略上面図である。

[0017]図1および図2に示す溶液濃度計測装置においては、光源1が、種々の波長、強度およびビーム直径を有する略平行光2を投射する。サンプルセル3は、上部に開放された開口部を有し、4つの側面が透明な光学窓を有する。このサンプルセル3としては、被検溶液を保持した状態で、被検溶液に光を照射することができ、透過光および散乱光を

外部に取り出すことができるものを用いる。また、被検溶液を透過した光を検知する光センサー4、および被検溶液中を伝搬した散乱光7を検知する光センサー5が設置され、コンピュータ6は、光源1を制御し、光センサー4および5の出力信号を解析する。この構成においては、被検溶液の濃度が増加する場合、光センサー4の出力信号が低下し、光センサー5の出力信号が増加する。このように、濃度は透過光強度または散乱光強度より計測することができる。

[0018] さらに、本発明に係る方法を実施することのできる光学系および計測系を含む別の溶液濃度計測装置の部分断面概略側面図を示す。また、図4は、図3に示す溶液濃度計測装置の光学系のみの概略上面図である。この図3および4に示す溶液濃度計測装置は、図1および2に示す溶液濃度計測装置を設計変更したものである。したがって、光源8、サンプルセル10、光センサー11および光センサー12は、上記光源1、サンプルセル3、光センサー4および光センサー5と同じである。なお、光センサー4は略平行光9を後出し、光センサー5は散乱光17を検知する。

[0019] この溶液濃度計測装置においては、さらに試薬をサンプルセル10に注入する注入口13がサンプルセル10の底面に設けられている。また、サンプルセル10中の被検溶液に試薬溶液を所定容量注入するピペット14が設置され、サンプルセル10内において被検溶液と試薬溶液の混合液を調製することができる。また、サンプルセル10の上部の開口部から、被検溶液を所定容量導入するピペット15が設けられている。コンピュータ16は、光源8、ピペット14および15を制御し、光センサー11および12の出力信号を解析する。この構成においては、濃度が増加する場合、光センサー11の出力信号が低下し、光センサー12の出力信号が増加する。このように、濃度は透過光強度または散乱光強度より計測することができる。

[0020] 本発明者らは、上述のような溶液濃度計測装置を用いて溶液の濃度を計測する際に、試薬溶液の濃度によって計測精度に影響が生じることに着目し、本発明を完成するに至った。図1および2または3および4に示す溶液濃度計測装置を用いて、被検溶液としてタンパク質を含む尿の濃度を計測する場合について説明する。まず、被検溶液である尿に試薬溶液であるスルホサリチル酸試薬溶液（硫酸ナトリウムの塩を2-ヒドロキシ-5-スルホ安息香酸水溶液に溶解して得られる試薬溶液）を混合すると、次第にタンパク質成分が凝集し、混合液が混濁する。この試薬溶液の混合前後の尿に光を照射し、透過光強度の低下および/または散乱光強度の増加によってタンパク質濃度を計測することができる。

[0021] また、被検溶液である尿に抗ヒトアルブミンウサギ血清より抗体成分を精製して得られた試薬溶液を混合すると、アルブミン（抗原）と抗体により抗原抗体複合物が生成され、被検溶液が混濁する。この試薬溶液の混合前後の尿に光を照射し、透過光強度の低下および/または散乱光強度の増加によってアルブミン濃度を計測することができる。このように、試薬溶液の混合前の散乱光強度の低下より、濃度を算出することで、混濁およ

び着色などの影響を受けず、正確に濃度を計測することが可能になる。また、試薬溶液の混合前後の透過光強度の変化より、即ち混合前後の透過光強度の比より、濃度を算出することで、混濁および着色などの影響を受けず、正確に濃度を計測することが可能になる。したがって、上述の方法は、実用的効果が極めて大きく、計測および検査の信頼性を向上させることが可能となる。

[0022] ここで、尿中のタンパク質またはアルブミンの濃度と、透過光強度または散乱光強度との関係を示す検量線をあらかじめ作成しておけば、種々の被検溶液の透過光強度または散乱光強度を計測するだけで濃度を求めることができる。しかし、この検量線を作成した時と被検溶液の濃度計測時において、試薬溶液の特性が変化してしまうと、濃度計測値の精度が狂ってしまうことになる。例えば、スルホサリチル酸試薬溶液を低濃で放置すると、スルホサリチル酸試薬溶液中の各種塩が析出し、試薬溶液そのものの濃度が増加することがある。また、抗ヒトアルブミンウサギ血清より抗体成分を精製して得られた試薬溶液を高濃で長時間放置すると、試薬溶液そのものの濃度が増加することがある。同時に、これらの混濁した試薬溶液を被検溶液に混合して得られる混合液の濃度も変化することがある。ただし、これらの試薬溶液および混合液の濃度の変化は、試薬溶液の組成（酸、緩衝剤、反応促進剤および安定化剤などの種類）、抗体の種類などによって変化する。

[0023] そこで、本発明においては、このように試薬溶液の光学特性が変化する場合に、試薬溶液そのものの光学特性を計測し、この計測値を用いて、濃度計測値の精度を判定するのである。本発明で取り扱う試薬溶液の光学特性および光学特性の経時変化特性についてさらに具体的に説明する。上述のように、試薬溶液を長時間放置すると、試薬溶液そのものの吸光度および濃度などの光学特性が変化する。例えば、色素または酵素が変質または分解することで吸光特性（吸光スペクトル）が変化したり、試薬溶液中の金属イオンまたは塩分が析出してすることで濃度が増加したりする。また、抗体を含んだ試薬溶液または抗体は、抗体の変性または分解によって濃度が増加したり、各種添加剤と液体の結合および/または各種添加剤同士の場合などによる沈殿によって濃度が低下することもある。これらの試薬溶液の特性の変化は、試薬瓶などの開封後は、酸または二酸化炭素などの影響を受けて大きくなることもある。

[0024] これらの試薬溶液の特性の変化に伴い、被検溶液の光学特性が、前記試薬溶液との混合の前後で異なることがある。そして、計測された混合液の光学特性より特定成分の濃度を算出する際には、特性の変化していない試薬溶液を用いて作成した検量線を使用するため、特性変化した試薬溶液を用いた計測の精度は低いといえる。そこで、本発明においては、試薬溶液そのものの吸光度および濃度などの光学特性を計測し、この計測値から、前記試薬溶液を用いた計測の精度を判定するのである。

[0025] 本発明の方法を工程ごとに説明する。

1. 工程 (1)

まず、工程 (1) として、特定の保存環境下の各保存時点において前記試薬溶液の光学特

性の経時変化特性を求める。具体的には、試験溶液の濃度および吸光度などの光学特性を、その試験直後（または試験後の閉封直後）からの経時的な変化を求める。即ち、保存時点とは、試験溶液の製造直後または閉封直後からの経過時間をいう。この保存時点の数、即ち光学特性の計測回数は、被検溶液、試験溶液および装置構成などに応じて、当業者であれば適宜選択することができる。試験溶液の濃度および吸光度は、透過光強度および散乱光強度を計測することによって検知することができるが、どちらを計測するかは試験溶液の信頼および特性などに応じて適宜選択すればよい。ただし、試験溶液の濃度の絶対値が小さい場合は、濃度を散乱光強度として計測した方が、感度が高く有利である。

[0026] また、前記濃度および吸光度は、時間と共に増加するものであっても、低下するものであってもよい。例えばスルホサリチル酸試験溶液は、保存期間が延びるにしたがって濃度が増加する場合もあるが、組成および保存環境などが異なれば、析出物の沈殿現象などにより、保存期間が延びるにしたがって濃度が低下することもある。このような場合においても、その組成および保存環境などに対応する濃度の経時変化特性（例えば、後述する図7および8）をあらかじめ計測しておき、後述する工程において試験溶液および混合液の濃度の関係を示す特性曲線を求め、これに基づき、計測値の精度判定や、計測の有効無効を判定することができる。

[0027] 即ち、本発明によれば、予想される保存環境のもとで、各試験溶液の組成などに応じた試験溶液およびそれを用いた混合液の濃度および光学特性などの経時変化特性をあらかじめ計測して把握することで、計測値の精度判定、および計測の有効無効判定を実現でき、濃度計測の信頼性を向上させることができるのである。ただし、特定の保存環境下は、雰囲気温度、光の有無、振動および湿度（特に閉封後）などによって決定される。

[0028] 2. 工程 (2)

つぎに、工程 (2) において、前記保存時点における前記混合液の光学特性を計測して、前記混合液の光学特性の経時変化特性を求める。具体的には、各保存時点における試験溶液を、試験直後または閉封直後の被検溶液に混合し、得られた混合液の光学特性（例えば、透過光強度および散乱光強度など）を計測する。即ち、製造直後または閉封直後から一定の保存期間を経過した試験溶液を用い、被検溶液と混合して混合液を得、その光学特性を計測する。したがって、ここでのいう混合液の光学特性の経時変化特性とは、混合液そのものの光学特性の経時変化特性ではなく、各保存時点における試験溶液の光学特性に対応した混合液の光学特性を示すことになる。

[0029] そして、試験溶液の保存期間と、各混合液の光学特性との関係を示す検量線を作成する。例えば、製造直後の試験溶液を用いた混合液の光学特性を初期値である1とし、ある保存期間経過後の試験溶液を用いた混合液の光学特性を指標として示すと便利である。この指標は、差および比のいずれかで表してもよく、混合液の光学特性の経時変化特性を示すことになる。

[0030] 具体的には、試験溶液および混合液ともに、濃度が初期値に対して何倍にな

るか、即ち初期値との比で判定してもよく、初期値との差で判定してもよい。例えば、初期値が0.17Vの場合、混合液の散乱光強度、即ち光センサーの出力信号が初期値に比べて、一定の範囲（例えば、0.017V）における変化を許容範囲と規定すれば、試験溶液の散乱光強度が初期値に対して約1.17倍以内に収まっているれば、この計測を有効と判定することができる（後述の図13および17参照）。これにより、計測の信頼性を確保することができる。同様に、試験溶液の濃度も初期値との差、即ち散乱光強度の差で判定してもよい。

[0031] なお、混合液および試験溶液の光学特性は、それぞれ同一の装置で計測しても別の装置で計測してもよい。ただし、同一の装置で計測すれば、計測装置間における計測値のばらつきの影響を受けることなく有利である。また、試験溶液および混合液について、1種の光学特性（例えば濃度）のみを計測すると、工程 (1) および (2) において同一の計測系を利用することができるため有利である。即ち、濃度の場合には濃度計だけで計測でき、吸光度の場合は吸光度計だけで計測できるからである。特に、同一波長の光を用いて試験溶液および混合液の濃度を計測する場合、用いる濃度計測装置の構成が簡単化できるため、極めて実用的である。もちろん、各吸光度を計測する場合でも、同一波長の光を用いて計測することは、同様に、装置コストの点から有利である。

[0032] 3. 工程 (3)

そして、工程 (3) として、前記試験溶液および混合液の光学特性の経時変化特性に基づいて、前記試験溶液の光学特性の変化に対する前記混合液の光学特性の変化を表わす特性曲線を作成する。即ち、例えば、各保存時点における試験溶液の光学特性、即ち試験溶液の経時変化特性と、各保存時点における試験溶液を用いた混合液の光学特性、即ち混合液の経時変化特性との関係を示す検量線を作成する。

[0033] 4. 工程 (4)

最後に、工程 (4) として、前記特性曲線に基づいて試験溶液の光学特性を検出し、濃度計測値の精度を判定する。前記特定曲線があれば、ある濃度の濃度を計測する際に用いる試験溶液の光学特性を求めることにより、この試験溶液が混合液の光学特性に及ぼす影響を予測することができる。そして、試験溶液の保存環境（湿度など）に応じ、前記特性曲線に基づいて、濃度計測値の検定許容範囲をあらかじめ設定してけば、試験溶液の光学特性の経時変化特性に応じて、濃度計測値の信頼性を確保することができる。

[0034] 本発明は、上記のように、試験溶液の特性が変化した場合に、濃度計測の精度の低下を警告するのに有効である。この警告により、結果的に計測の信頼性が向上する。特に、家庭などで、被検溶液として尿および血液を検査する場合において、その簡易性、高信頼性、小型化および低価格などの特徴から実用性が高い。以下に、実施例に代表させて本発明をより具体的に説明するが、本発明はこれらに限定されるものではない。

[0035]

[実施例1] 本実施例においては、図1および2に示す溶液濃度計測装置を用い

り濃度が高くなるに従い、次第に傾きが低下している。

[0039] これは、濃度が高くなって光が散乱する確率が高くなると、散乱光が発生した地点からサンプリングセルの外まで伝播する際に再び散乱する確率が高くなり、散乱光が光センサー5に到達する確率が低下するからである。したがって、散乱光強度から濃度を算出する場合において、直線性が確保できるのは低濃度領域(約 15 mg/dl 以下)に限られる。これらから、低濃度領域は散乱光強度より濃度を算出し、高濃度領域は透過光強度より濃度を算出することで、実質的に高精度に計測できる濃度範囲、即ちダイナミックレンジを拡大することができることがわかった。具体的には、透過光強度、即ち光センサー4の出力信号が約 0.4 V 以下の場合は、図5を検量線として濃度を算出し、散乱光強度、即ち光センサー5の出力信号が約 0.2 V 以下の場合は、図6を検量線として濃度を算出するのが有効であることがわかった。

[0040] なお、ここで、光路長を長くすれば透過光強度の変化のみを計測することでも、低濃度領域で高精度に計測できるが、高濃度領域においては透過光強度の絶対値が小さくなりノイズが大きくなるので、精度が低下する。さらに、光路長がなると、装置規模が増大するという問題もある。本実施例では、低濃度域として約 15 mg/dl 以下、高濃度域として約 15 mg/dl 以上として、低濃度域では散乱光強度で、高濃度域では透過光強度に基づいて計測するより高精度であると述べた。しかし、上記で述べた各低濃度の濃度域の濃度範囲は、サンプリングセル3の光路長や、散乱光7の被検溶液中における伝播距離、および光学系の配置などによって異なるため、上記した数値に限定されるものではない。

[0041] 実際、透過光の光路長を 10 mm よりも長くすれば、透過光強度を計測することでも、濃度が 15 mg/dl 以下の高精度に算出することができる。ただし、このように光路長を拡大すると、高濃度域においては、光センサー4の出力信号が小さくなりすぎ(約 $10\text{--}4\text{ V}$ 程度)、濃度を求めることが困難になる。さらに、光路長の拡大は、必然的に装置規模を拡大し、実用上好ましくない。要するに、上述のような方法によれば、装置構成や規模が一定の範囲下にあることにおいて、散乱光および透過光双方を利用することで、計測濃度範囲即ちダイナミックレンジが拡大できる。つぎに、試薬溶液の光学特性の経時変化特性を考慮して、本発明の方法を行った。

[0042] (1) 特定の保存環境下の各保存時点において試薬溶液の光学特性の経時変化特性を求める工程まず、上述と同様に、スルホサリチル酸試薬溶液(硫黄ナトリウムの塩を2-ヒドロキシ-5-スルホ安息香酸水溶液に溶解して得られる試薬溶液)を調製した。ついで、図1および2に示した溶液濃度計測装置のサンプリングセル3に試薬溶液のみを入れ、濃度を計測した。このとき、光センサー5の出力信号を、図5および6に示す検量線を作成したときの信号の 1000 倍に拡大(増幅)してコンピュータ6で観測した。そして、試薬溶液を調製した直後から、30日ごとに600日まで、試薬溶液の濃度を21回計測した。

て、本発明に係る方法を実施した。なお、光源1としては半導体レーザーモジュールを用い、波長 780 nm 、強度 5.0 mW 、ビーム直径 2.0 mm の略平行光2を投射した。まず、タンパク質濃度が実質的にゼロ($<0.1\text{ mg/dl}$)であると判定された尿にタンパク質を添加して、タンパク質濃度が $0.2, 5, 15, 30, 60$ および 100 mg/dl の被検溶液を調製した。次に、被検溶液 1 ml と試薬溶液であるスルホサリチル酸試薬溶液(硫黄ナトリウムの塩を2-ヒドロキシ-5-スルホ安息香酸水溶液に溶解して得られる試薬溶液) 1 ml とを混合して混合液とした。混合液においては、次第にタンパク質成分が増え、混合液が混濁し、濁り度合い、即ち濃度が安定してから、この混合液をサンプリングセル3へ導入し、コンピュータ6で光源1を動作させ、同時に光センサー4および5の出力信号をモニターした。混合液の濃度が大きくなると、透過光強度が低下し、散乱光強度が増加する。したがって、光センサー4および5の出力信号より、タンパク質濃度を計測することができた。

[0036] ここで、計測した透過光強度とタンパク質濃度との関係を図5に示し、散乱光強度とタンパク質濃度との関係を図6に示す。これらは、透過光強度または散乱光強度のタンパク質濃度への依存性を示すともいえる。これら図5および6は、濃度計測の際の検量線として使用できる。本検量線を作成した条件ならびに図1および2に示した計測系の設定では、混合前の被検溶液および試薬溶液は実質的に透明である。即ち、混合せずに被検溶液または試薬溶液を単独でサンプリングセル3へ入れた際の透過光強度および散乱光強度(光センサー4および5の出力信号)は、純水の透過光強度および散乱光強度と同じであり、散乱光強度は実質的にゼロとみなせる。

[0037] 図5において、横軸はタンパク質濃度を、縦軸(対数表示)は透過光強度を示す。図5から、タンパク質濃度の増加に伴って濃度が増加するため、透過光強度、即ち光センサー4の出力信号が低下していることがわかる。各点をスプーンズに結んで実験を得、直線的に変化している濃度 $15, 30, 60$ および 100 mg/dl の点を結んで点線を得、点線から外れる場合がある。これは、タンパク質濃度が 0 mg/dl の場合と比べてたとき濃度から外れる場合がある。図5に示したように、 2 および 5 mg/dl の濃度においては、透過光強度がこの点線から外れる場合がある。これは、タンパク質濃度が 0 mg/dl の場合と比べてたときの透過光強度の変化量、即ち変化割合が全出力信号に比べて小さすぎ、ダイナミックレンジとの関係で各種ノイズの影響を受けやすいからである。これらから、透過光強度から濃度を算出する場合には、各種ノイズの影響の避けるために、 15 mg/dl 以上の高濃度領域が望ましい。

[0038] 図6において、横軸はタンパク質濃度を、縦軸は散乱光強度を示す。図6から、タンパク質濃度の増加に伴って濃度が増加するため、散乱光強度、即ち光センサー5の出力信号が増加していることがわかる。各点をスプーンズに結んで実験を得、直線的に変化している濃度 $0, 2, 5$ および 15 mg/dl の点を結んで点線を得た。この点線と点線から明らかなように、約 15 mg/dl の濃度までは、散乱光強度が濃度に比例している。しかし、この付近より

【0043】その結果を図7に示す。図7において、横軸は試験溶液の保存期間（調製直後からの経過日数）である。また、縦軸は調製直後の散乱光強度（光センサー5の出力値）を初期値とした場合の、各時点の散乱光強度を示している。即ち、初期値を1として、その後の散乱光強度を指数で示し、この指数を濁度として各点を実験でスムーズに結んだ。図7において、●は約0℃で保存した試験溶液、■は約4℃で保存した試験溶液、×は約8℃で保存した試験溶液を用いた場合を示している。ただし、いずれの場合も、濁度を計測する際には、濁度を室温（約20℃）に戻した。

【0044】(2) 各保存時点における混合液の光学特性を計測し、混合液の光学特性の種類変化特性を求める工程また、これと同時に、前記試験溶液を用い、図6に示す検査線を作成したときと同じ条件および設定で、タンパク質濃度が15mg/dlの被検溶液の散乱光強度（光センサー5の出力値）を計測した。即ち、試験溶液を調製した直後から、30日ごとに600日まで、この試験溶液を前記被検溶液と混合し、混合液の濁度、即ち散乱光強度を計測した。ただし、被検溶液は各計測の直前に調製したので、被検溶液そのものの特性変化は考慮しなかった。

【0045】この結果を図8に示す。図8において、横軸は試験溶液の保存期間（調製直後からの経過日数）である。縦軸は調製直後の試験溶液を用いて計測した混合液の散乱光強度（光センサー5の出力値）を初期値としたときの、各保存時点の試験溶液を用いた混合液の散乱光強度を示している。即ち、散乱光強度を、初期値を1として指数で示しており、各点を実験でスムーズに結んだ。図8において、●は約0℃で保存した試験溶液を用いた混合液の濁度、■は約4℃で保存した試験溶液を用いた混合液の濁度、×は約8℃で保存した試験溶液を用いた混合液の濁度を示す。いずれの場合も、濁度を計測する際には、濁度を室温（約20℃）に戻した。

【0046】図7から明らかなように、保存期間が延びるに従い、試験溶液の濁度が増加している。例えば、●で示す約0℃で保存している試験溶液の散乱光強度は、200日経過時点では初期値の約1.18倍、600日経過時点では初期値の約1.65倍になる。また、図8から明らかなように、保存期間が延びるに従い、被検溶液と前記試験溶液の混合液の濁度が低下する。例えば、●で示す約0℃で保存している試験溶液を用いた混合液の濁度は、200日経過時点では初期値の約0.9倍、600日経過時点では初期値の約0.74倍になっている。

【0047】(3) 試験溶液および混合液の光学特性の経時変化特性に基づいて、試験溶液の光学特性の変化に対する混合液の光学特性の変化を表わす特性曲線を作成する工程。ここで、試験溶液の濁度と、試験溶液および被検溶液を含む混合液の濁度との関係を図9に示す。図9は、同日に計測した試験溶液とこの試験溶液を用いた混合液の濁度を示した図で、●は約0℃で保存した試験溶液の濁度とこの試験溶液を用いた混合液の濁度との関係、■は約4℃で保存した試験溶液とこの試験溶液を用いた混合液の濁度との関係、×は約8℃で保存した試験溶液とこの試験溶液を用いた混合液の濁度との関係を示している。

【0048】(4) 試験溶液の光学特性を計測して得られる計測値および特性曲線に基づいて、試験溶液の特性を検査し、特定成分の濃度計測値の精度を判定する工程。図9から明らかなように、本実施例における条件では、試験溶液の濁度が増加すると、混合液の濁度が低下する。したがって、試験溶液の濁度が高くなると、混合液の濁度、即ち透過光強度および/または散乱光強度の計測値から、図5および6を検査線として用いてタンパク質の濃度を算出する際の誤差が大きくなり、計測値の精度が低くなることわがわかる。逆に、試験溶液の濁度が低いと、計測値の精度が高くなることわがわかる。

【0049】また、計測された時点における試験溶液の濁度から、混合液の濁度が初期値に比べて何倍になっているかを、各試験溶液の保存環境に応じて、予測することができる。したがって、試験溶液が予測される保存環境下にあるとき、混合液に対する計測値の精度の許容範囲を規定することにより、許容される試験溶液の濁度の範囲を規定することができ、即ち、試験溶液の保存温度範囲を限定することができる場合、試験溶液の濁度計測値が規定範囲にあれば、混合液の濁度計測値も許容範囲にあることになり、精度を確保できる。また、試験溶液の濁度が規定範囲内にあるときは混合液に対する計測は有効と判定し、この規定範囲外にあるときは無効と判定する。この有効、無効の判定により、計測値の精度を許容範囲に収めることができ、計測の信頼性を確保することができる。

【0050】ここで、試験溶液の保存温度範囲がおよそ0～8℃である場合、計測値の精度の許容範囲を10%以内（混合液の濁度が初期値の約0.9倍までに収まる範囲）とする。図9の●より、試験溶液の濁度は初期値に比べて約1.19倍以内に収まっていれば、この計測を有効と判定できる。これにより、計測の信頼性を確保することができる。また、試験溶液の保存温度範囲がおよそ0～8℃である場合、計測値の精度の許容範囲を20%以内（混合液の濁度が初期値の約0.8倍までに収まる範囲）とする。この場合、図9の●より、試験溶液の濁度は初期値に比べて約1.45倍以内に収まっていれば、この計測を有効と判定できる。これにより、計測の信頼性を確保することができる。

【0051】また、試験溶液の保存温度がおよそ4～8℃である場合は、計測値の精度の許容範囲を10%以内とすると、図9の■より、試験溶液の濁度は初期値に比べて約1.23倍以内に収まっていれば、この計測を有効と判定できる。このように、試験溶液の保存環境に応じて、試験溶液の濁度の規定値を設定する。ここで、予想される保存環境で、最も混合液の濁度変化が大きい特性曲線（図9の●で示された特性曲線）で試験溶液の濁度範囲を規定すると、混合液の濁度の計測値の精度を充分に確保することができる。

【0052】【実施例2】図3および4に示す溶液濃度計測装置を用い、光径8として波長680nm、強度15.0mW、ビーム直径2.0mmの平行光9を放射する半導体レーザーモジュールを用いた。まず、アルブミン濃度が実質的にゼロ（ $<0.01\text{mg/dl}$ ）であると判定された尿にアルブミンを添加して、アルブミン濃度が、0.0.2.0.5.1.5.3.0.6.0および10.0mg/dlの被検溶液を調製した。そして、コンビューター16の指示によりピペット15から1mlの被検溶液をサンプルセル10へ掛

入した。そして、コンピュータ-16が光源8を動作させ、同時に光センサー-11および12の出力信号のモニターを開始した。

[0053] 次に、コンピュータ-16がピペット14を制御し、注入口13を通じて1mlの試験溶液（抗ヒトアルブミンウサギ血清より抗体成分を精製して得られた試験溶液）をサンプルセル10へ注入して被検溶液と混合した。試験溶液が混合されると、アルブミン（抗原）と抗体により抗原抗体複合物が生成され、被検溶液が濁り、透過光強度が低下し、散乱光強度が増加した。この試験溶液の混合前後の光センサー-11および12の出力信号の変化を解析することで、アルブミン濃度を計測する。

[0054] アルブミン濃度が0.2mg/dlの被検溶液を用いたときの透過光強度および散乱光強度、即ち光センサー-11および12の出力信号を、それぞれ図10および11に示す。同様に、アルブミン濃度が1.5mg/dlの被検溶液を用いたときの光センサー-11および12の出力信号を図13に示し、アルブミン濃度が10mg/dlの被検溶液を用いたときの光センサー-11および12の出力信号を図14および15に示す。これらの図10～15において、横軸は試験溶液混合後の経過時間（秒）を示し、マイナスは混合前の時間を示しており、混合前60秒から混合後300秒までの透過光強度または散乱光強度の変化を示している。

[0055] これらの図から、透過光強度、即ち光センサー-11の出力信号は、アルブミンの濃度に応じて低下していることがわかる。また、これらの図から、散乱光強度、即ち光センサー-12の出力信号は、アルブミンの濃度に応じて増加していることがわかる。特に、図10、12および14から、透過光強度、即ち光センサー-11の出力信号は、試験混合後（0秒以降）、アルブミンとこれに対する抗体により抗原抗体複合物が生成され、濁度が増加することで、低下していることがわかる。また、図11、13および15から、散乱光強度、即ち光センサー-12の出力信号は、アルブミンとこれに対する抗体により抗原抗体複合物が生成され、濁度が増加することで、増加していることがわかる。

[0056] このような、透過光強度とアルブミン濃度との関係、および散乱光強度とアルブミン濃度との関係をそれぞれ図16および17に示す。図16においては、試験混合時（0秒）の透過光強度と、混合後300秒経過時の透過光強度の比を横軸に示した。図17においては、試験混合時（0秒）の散乱光強度と、混合後300秒経過時の散乱光強度の比を縦軸に示した。これらは、濃度計測の際の検量線として使用できる。ここで計測した被検溶液および試験溶液は、図3および4に示した装置を用いて図10～15の検量線を作成した条件である限りは、純水と同程度の透明であった。即ち、試験溶液混合前の、被検溶液の透過光強度および散乱光強度（光センサー-11および12の出力信号）は、純水の透過光強度および散乱光強度とほぼ同じであった。また、試験溶液のみをサンプルセル10に入れた場合の透過光強度および散乱光強度も、同様に純水と同じであった。

[0057] 図16において、横軸はアルブミン濃度を、縦軸（対数表示）は透過光強度の比を示す。各点をスプーンズに結び線を得、直線的に変化している濃度1.5、3、6

および10mg/dlの点を直線状に結んで点線を得た。この図16で示したように、濃度は0.2および0.5mg/dlにおいては、計測値が点線から外れる場合がある。これは、図10、図12および14と比較すると明らかのように、変化量、即ち変化割合が全出力信号に比べて小さすぎるため、ダイナミックレンジとの関係で各種ノイズの影響を受けやすいからである。これらから、透過光強度から濃度を算出する場合には、各種ノイズの影響の避けるためには、1.5mg/dl以上の高濃度領域が望ましい。

[0058] 図17において、横軸はアルブミン濃度を、縦軸は散乱光強度の変化量を示す。各点をスプーンズに結んで点線を得、直線的に変化している濃度0.2、0.5および1.5mg/dlの点を直線状に結んで点線を得た。この点線と点線から明らかのように、濃度が約1.5mg/dlまでは、散乱光強度は濃度に比例しているが、この付近より濃度が高くなると、傾きに傾きが低下している。

[0059] これは、濃度が高くなって光が散乱する確率が高くなると、散乱光が発生した地点からサンプルセルの外まで伝播する際に、再び散乱される確率も高くなり、散乱光が光センサー-12に到達する確率が低下するからである。したがって、散乱光強度の変化から濃度を算出する場合において、直線性が確保できるのは低濃度領域（約1.5mg/dl以下）に限られる。これらから、低濃度領域は散乱光強度の変化より濃度を算出し、高濃度領域は透過光強度の変化より濃度を算出することで、実質的に高精度に計測できる濃度範囲を拡大することができることがわかった。具体的には、透過光強度の変化の比が約0.7以下の時は、図16を検量線として濃度を算出し、散乱光強度が約0.2V以下の場合は、図17を検量線として濃度を算出する。次に、本発明に係る方法においては、以下のように試験溶液そのものの光学特性を計測し、この計測値を用いて、濃度計測値の精度を判定した。

[0060] (1) 特定の保存環境下の各保存時点において試験溶液の光学特性の経時変化特性を求める工程まず、上述と同様に、抗体試験溶液を調製した。ついで、図3および4に示した溶液濃度計測装置のサンプルセル10に試験溶液のみを2mlを入れ、濁度を計測した。このとき、光センサー-12の出力信号を、図11、13および15に示す検量線を作成したときの信号の100倍に拡大（増幅）してコンピュータ-16で報出した。そして、試験溶液を調製した直後から、30日ごとに600日まで、試験溶液の濁度を計測した。

[0061] その結果を図18に示す。図18において、横軸は試験溶液の保存期間（調製直後からの経過日数）である。また、縦軸は調製直後の散乱光強度（光センサー-12の出力信号）を初期値とした場合の、各時点の散乱光強度を示している。即ち、初期値を1として、その後の散乱光強度を指数で示しており、各点を実験でスプーンズに結んだ。図18において、●は約50℃で保存した試験溶液、■は約45℃で保存した試験溶液、×は約40℃で保存した試験溶液を用いた場合を示している。ただし、いずれの場合も、濁度を計測する際には、温度を室温（約20℃）に戻した。

【0062】(2) 各保存時点における混合液の光学特性を計測し、混合液の光学特性の経時変化特性を求める工程また、これと同時に、前記試験溶液を用い、図11および17に示す検量線を作成したときと同じ条件および設定で、アルブミン濃度が1.5 mg/dlの被検溶液の散乱光強度(光センサー12の出力信号の変化量)を計測した。即ち、試験溶液を調製した直後から、30日ごとに600日まで、上記したようにビベッタ14により試験溶液をサンプルセル10に注入して被検溶液と混合し、混合液の濃度、即ち散乱光強度を計測した。ただし、被検溶液は、各計測の直前に調製したので、被検溶液そのものの特性変化は考慮しなかった。

【0063】この結果を図19に示す。図19において、横軸は試験溶液の保存期間(調製直後からの経過日数)である。縦軸は、保存後の試験溶液を用いた混合液の散乱光強度と製造直後の試験溶液を用いた混合液の散乱光強度との比を示す。即ち、縦軸は調製直後の試験溶液を用いた混合液の散乱光強度(光センサー5の出力信号)を初期値とした場合の、各時点の散乱光強度を示しており、初期値を1として指数で示している。そして、各点を直線でスムーズに結んだ。図19において、●は約50℃で保存した試験溶液を用いた混合液の濃度、■は約45℃で保存した試験溶液を用いた混合液の濃度、×は約40℃で保存した試験溶液を用いた混合液の濃度を示す。いずれの場合も、濃度を計測する際には、温度を室温(約20℃)に戻した。

【0064】図18から明らかなように、保存期間が延びるに従い、試験溶液の濃度が増加している。例えば、●で示す約50℃で保存している試験溶液の散乱光強度は、300日経過時点での初期値の約1.1倍、600日経過時点では初期値の約1.22倍になっている。また、図19から明らかなように、保存期間が延びるに従い、被検溶液と当該抗体試験溶液の混合液の濃度が低下する。例えば、●で示す約50℃で保存している試験溶液を用いた混合液の濃度は、300日経過時点での初期値の約0.94倍、600日経過時点での初期値の約0.88倍になっている。

【0065】(3) 試験溶液および混合液の光学特性の経時変化特性に基づいて、試験溶液の光学特性の変化に対する混合液の光学特性の変化を表わす特性曲線を作成する工程ここで、試験溶液の濃度と、試験溶液および被検溶液を含む混合液の濃度との関係を表す特性曲線を図20に示す。図20は、同日に計測した試験溶液とこの試験溶液を用いた混合液の濃度を示した図で、●は約50℃で保存した試験溶液とこの試験溶液を用いた混合液の濃度との関係、■は約45℃で保存した試験溶液とこの試験溶液を用いた混合液の濃度との関係、×は約40℃で保存した試験溶液とこの試験溶液を用いた混合液の濃度との関係を示している。

【0066】(4) 試験溶液の光学特性を計測して得られる計測値および特性曲線に基づいて、試験溶液の特性を検査し、特定成分の濃度計測値の精度を判定する工程この図20から明らかなように、本実施例における条件では、試験溶液の濃度が増加すると、混合液の濃度が低下する。したがって、試験溶液の濃度が高くなると、混合液の濃度、即ち透過光

強度の比および/または散乱光強度の差から、図16および17を検量線として用いてアルブミンの濃度を算出する際の誤差が大きくなり、計測値の精度が低くなることがわかる。逆に、混合液の濃度が低いと、計測値の精度が高くなることがわかる。

【0067】なお、図20と図7を比べると明らかに、本実施例の場合、試験溶液の保存環境(保存温度)の違いによる、試験溶液の濃度と混合液の濃度との関係を示す特性曲線の違いは実質的に線形化されていないが、計測された時点における試験溶液の濃度から、混合液の濃度が初期値に比べて何倍になっているかを予測することができ、したがって、試験溶液が予測される保存環境下にあるとき、混合液に対する計測値の精度の許容範囲を規定することにより、許容される試験溶液の濃度の範囲を規定することができる。即ち、試験溶液の保存温度範囲が限定することができる場合、試験溶液の濃度計測値が規定範囲にあれば、混合液の濃度計測値も許容範囲内にすることになり、精度を確保できる。また、試験溶液の濃度が規定範囲内にあるときは混合液に対する計測は有効と判定し、この規定範囲外にあるときは無効と判定する。この有効、無効の判定により、計測値の精度を許容範囲に収めることができ、計測の信頼性を確保することができる。

【0068】ここで、試験溶液の保存温度範囲がおよそ40～50℃である場合、計測値の精度の許容範囲を5%以内(混合液の濃度が初期値の約0.95倍までに収まる範囲)とすると、図20の●、■および×より、試験溶液の濃度は初期値に比べて約1.08倍以内に収まっていれば、この計測は有効と判定できる。これにより、計測の信頼性を確保することができる。また、試験溶液の保存温度範囲がおよそ0～8℃である場合、計測値の精度の許容範囲を10%以内(混合液の濃度が初期値の約0.9倍までに収まる範囲)とすると、図20の●、■および×より、試験溶液の濃度は初期値に比べて約1.17倍以内に収まっていれば、この計測は有効と判定できる。これにより、計測の信頼性を確保することができる。

【0069】本実施例の場合は、試験溶液の保存温度が40～50℃にある限りは、試験溶液の保存環境にかかわらず、試験溶液の濃度の規定値を設定することで、計測値の精度を許容範囲に収めることができる。

【0070】《実施例3》本実施例においては、図1および2に示す溶液濃度計測装置を用いて、透過光強度によりタンパク質濃度を計測した。また、試験溶液としてビウレット試薬(酒石酸カリウムナトリウムと硫酸銅を水酸化ナトリウム溶液に溶解して得られる試験)を用い、図1および2で示す溶液濃度計測装置を用いてこの試験溶液の吸光度を、透過光強度、即ち光センサー4の出力信号より算出した。この吸光度は、波長=780 nmに対する吸光度とした。そして、実施例1と同様のタンパク質を含む尿(被検溶液)を調製し、上記試験溶液と混合して、混合液を得た。この混合液について、通常の分光器を用いて、波長=546 nmに対する吸光度を計測した。ここでは、光路長が10 mmの通常の角型サンプルセルを用いた。この波長=546 nmに対する吸光度より、タンパク質を算出した。

【0 0 7 1】上記試験溶液の調製直後の吸光度は、波長780nmに對して約0.35(透過率では約45%、光路長=10mm)であつた。この状態の試験溶液を被検溶液と混合して、混合液の吸光度を計測し、図21に示す検査線を作成した。図21において、横軸は尿中のタンパク質濃度を示し、縦軸は混合液の吸光度を示す。この検査線を用いてタンパク質濃度を算出することができる。

【0 0 7 2】大気中と同程度の变化を被して、-10~40℃の温度で24時間隔期で変化する恒室内に前記試験溶液を保存した。200日経過すると、吸光度は約0.4(透過率では約40%、光路長=10mm)になつた。図21の検査線を作成したときと同じ条件で、前記試験溶液を被検溶液と混合して混合液を得、この混合液の吸光度を計測すると、計測値が図21の検査線から大きく外れる場合があつた。さらに、計測値の再現性も悪かつた。例えば、タンパク質濃度=100mg/dlの場合の吸光度は、図21では約0.08だが、前記試験溶液を用いた混合液では、吸光度が0.1以上示すものもあつた。

しかも、その吸光度は、計測毎の値も大きく再現性が悪かつた。

【0 0 7 3】上記から明らかなように、試験溶液の780nmに對する吸光度が増加すると、その計測精度が低下した。したがつて、実施例1および2と同様に、試験溶液の特性(ここでは吸光度)を計測して、この計測値より、試験溶液を用いた計測の精度を判定することができる。そして、例えば試験溶液の780nmに對する吸光度が、0.4以上の場合は、この試験溶液を用いた計測を無効と判定することで、計測の信頼性を確保することができる。

【0 0 7 4】また、本実施例のように、試験溶液および混合液の光学特性の経時変化特性の全体像が不明確な場合は、試験溶液の光学特性の変化を抽出した時点で、この試験溶液を用いた計測を無効と判定することで、計測の信頼性をより確実に確保することができる。以上のように、本実施例によれば、被検溶液中の特定成分の濃度を計測する際に、試験溶液の光学特性も計測し、この計測値から特定成分の濃度計測値の精度を判定し、この判定結果から計測の有効無効判定ができ、計測の信頼性を確保できる。

【0 0 7 5】

【発明の効果】上記したように、本発明は、試験溶液の光学特性が変化した場合、これを用いた混合液の光学特性も変化するという現象に基づき、同時に、この試験溶液の光学特性の変化と、混合液の光学特性の変化との関係(特性曲線に相当)を把握して、これから試験溶液の光学特性を計測することで、混合液の光学特性計測の精度が判定できるという知見に基づく。また、条件によっては、試験溶液の光学特性が変化しなければ、被検溶液の光学特性も変化しない。従つて、試験溶液の光学変化の変化を検知できた時点で、混合液の光学特性に変化があり、精度低下の可能性があると判定できる。

【0 0 7 6】以上のように、本発明によれば、被検溶液中の特定成分の濃度を計測する際に試験溶液の光学特性を計測し、この計測値から特定成分の濃度計測値の精度判定および計測の有効無効判定をすることができる。そして、簡便かつ容易に、溶液濃度計測の信頼

性を向上させることができる。

【図面の簡単な説明】

【図1】本発明に係る方法を実施することのできる光学系および計測系を含む溶液濃度計測装置の部分断面概略側面図である。

【図2】図1に示す溶液濃度計測装置の光学系のための概略上面図である。

【図3】本発明に係る方法を実施することのできる光学系および計測系を含む別の溶液濃度計測装置の部分断面概略側面図である。

【図4】図3に示す溶液濃度計測装置の光学系のための概略上面図である。

【図5】透過光強度とタンパク質濃度との関係を示す検査線である。

【図6】散乱光強度とタンパク質濃度との関係を示す検査線である。

【図7】試験溶液の保存期間と、試験溶液の散乱光強度との関係を示す検査線である。

【図8】試験溶液の保存期間と、各保存時点の試験溶液を用いた混合液の散乱光強度との関係を示す検査線である。

【図9】試験溶液の濃度と、試験溶液および被検溶液を含む混合液の濃度との関係を示す特性曲線である。

【図10】試験溶液投入後の経過期間と、透過光強度との関係を示すグラフである。

【図11】試験溶液投入後の経過期間と、散乱光強度との関係を示すグラフである。

【図12】試験溶液投入後の経過期間と、透過光強度との関係を示すグラフである。

【図13】試験溶液投入後の経過期間と、散乱光強度との関係を示すグラフである。

【図14】試験溶液投入後の経過期間と、透過光強度との関係を示すグラフである。

【図15】試験溶液投入後の経過期間と、散乱光強度との関係を示すグラフである。

【図16】透過光強度とアルブミン濃度との関係を示すグラフである。

【図17】散乱光強度とアルブミン濃度との関係を示すグラフである。

【図18】試験溶液の保存期間と、各保存時点の試験溶液の散乱光強度との関係を示す検査線である。

【図19】試験溶液の保存期間と、各保存時点の試験溶液を用いた混合液の散乱光強度との関係を示す検査線である。

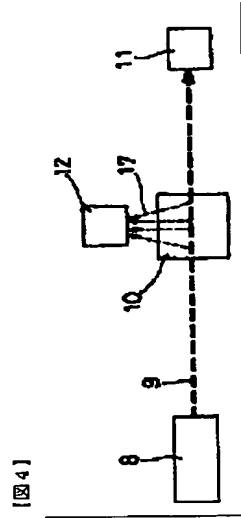
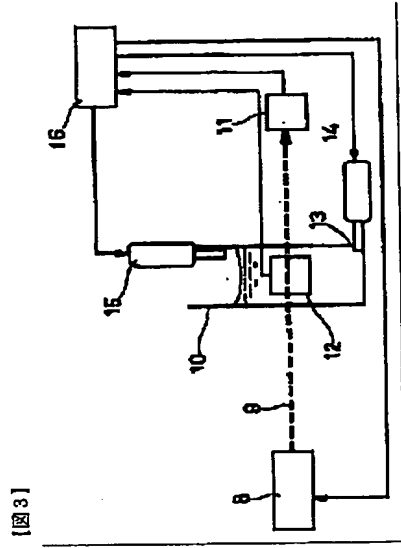
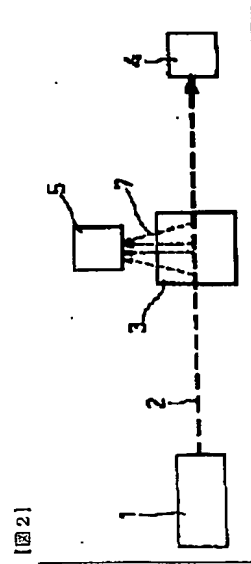
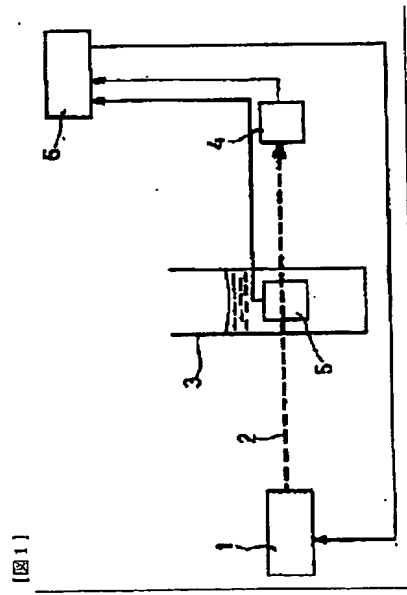
【図20】試験溶液の濃度と、試験溶液および被検溶液を含む混合液の濃度との関係を示す特性曲線である。

【図21】尿のタンパク質濃度と、混合液の吸光度の関係をj示す検査線である。

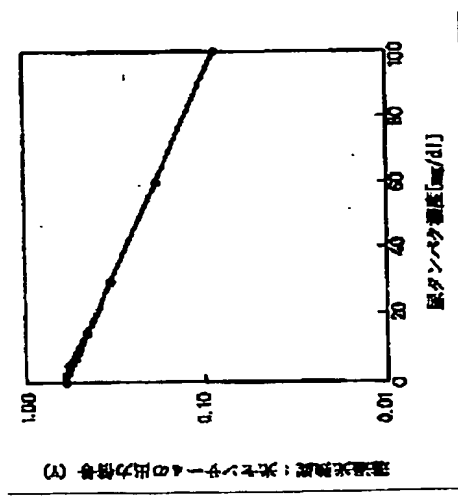
【符号の説明】

- 1、8 光源
- 2、9 略平行光
- 3、10 サンプルセル
- 4、11 光センサー
- 5、12 光センサー

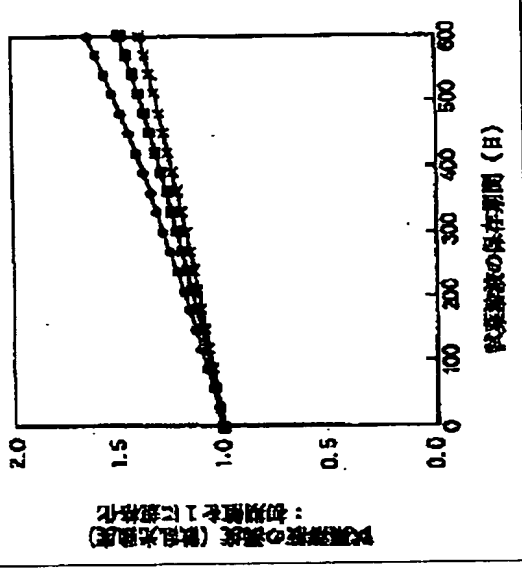
6、16 コンピューター
7、17 散乱光



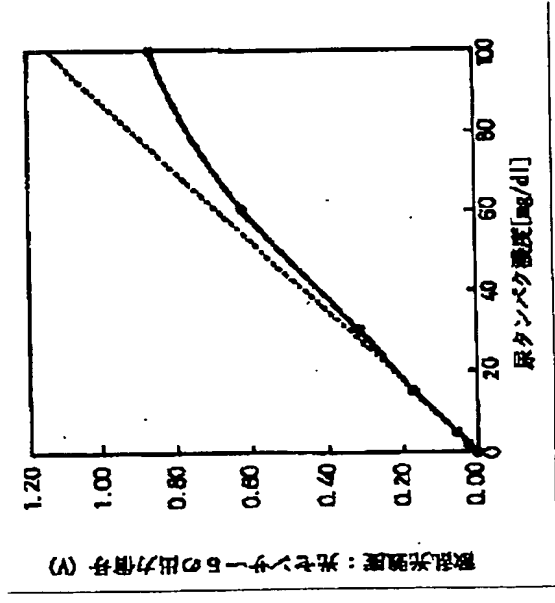
【図5】



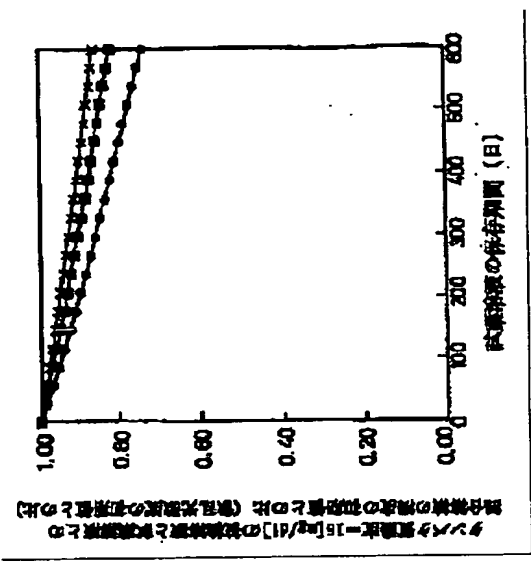
【図7】



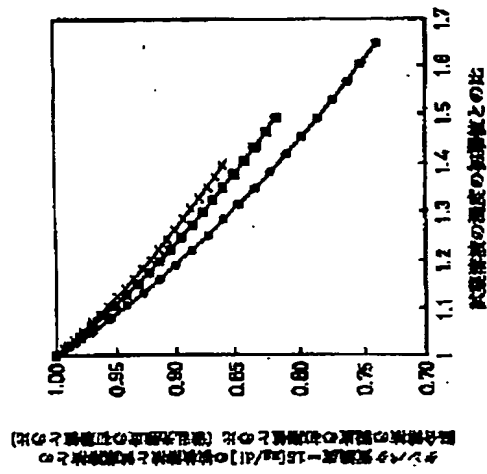
【図6】



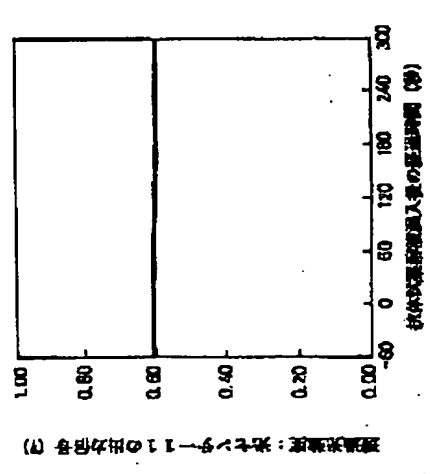
【図8】



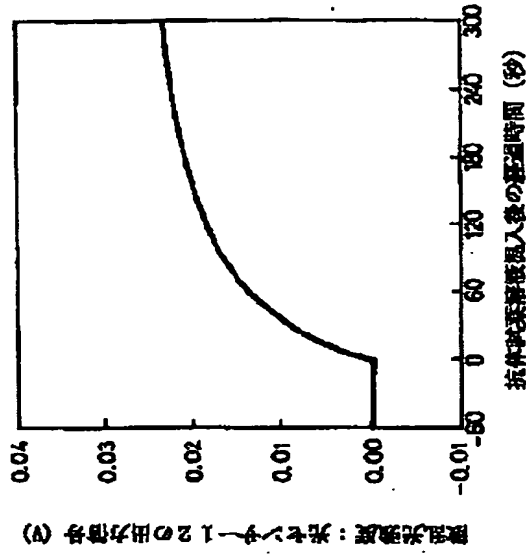
[図 9]



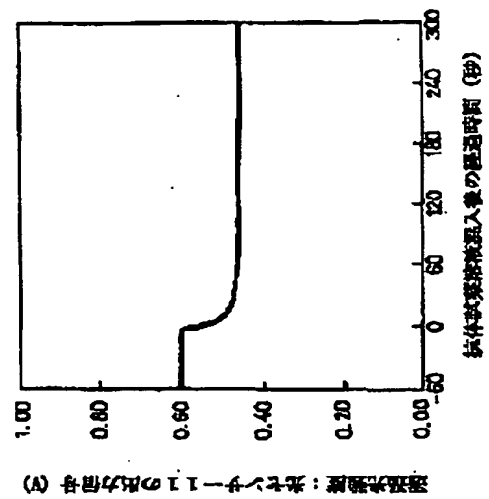
[図 10]



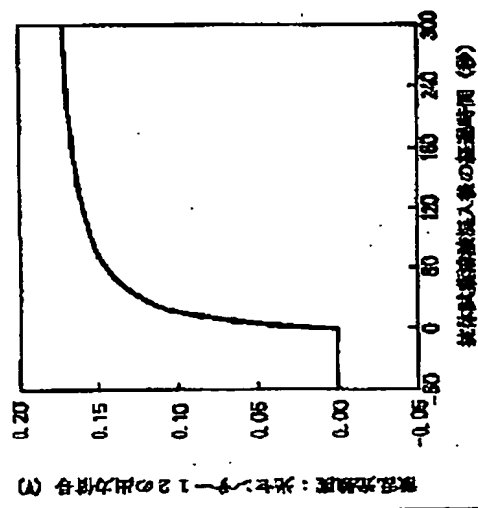
[図 11]



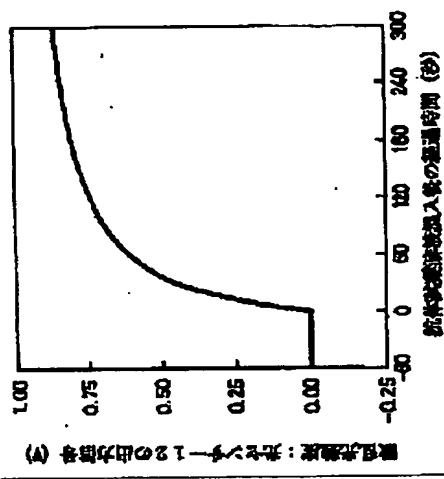
[図 12]



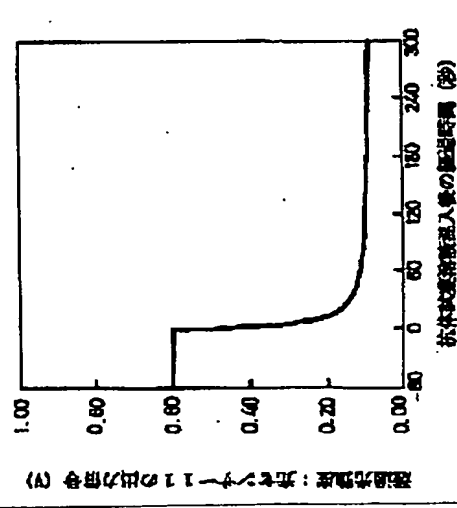
【図13】



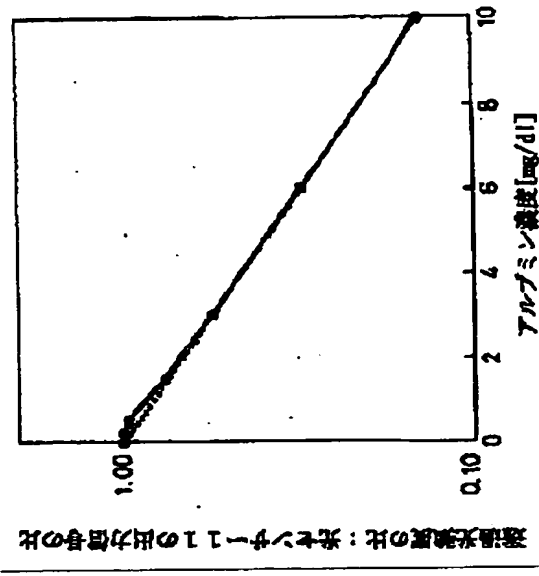
【図15】



【図14】



【図16】



**This Page is Inserted by IFW Indexing and Scanning
Operations and is not part of the Official Record**

BEST AVAILABLE IMAGES

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images include but are not limited to the items checked:

- ☐ BLACK BORDERS
- ☐ IMAGE CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES
- ☒ FADED TEXT OR DRAWING
- ☒ BLURRED OR ILLEGIBLE TEXT OR DRAWING
- ☐ SKEWED/SLANTED IMAGES
- ☐ COLOR OR BLACK AND WHITE PHOTOGRAPHS
- ☐ GRAY SCALE DOCUMENTS
- ☐ LINES OR MARKS ON ORIGINAL DOCUMENT
- ☐ REFERENCE(S) OR EXHIBIT(S) SUBMITTED ARE POOR QUALITY
- ☐ OTHER: _____

IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.

As rescanning these documents will not correct the image problems checked, please do not report these problems to the IFW Image Problem Mailbox.